

Joanna Hauser

Pracownia Genetyki, Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Interakcja czynników genetycznych i środowiskowych w schizofrenii

Genes-environment interaction in schizophrenia

Abstract

The purpose of this article is to present research that test hypotheses of gene-environment interaction (GxE) in schizophrenia. Family, twins studies indicate that genetic factor cannot explain the entirety of liability to schizophrenia, and that the environment plays a non-trivial role. Risk to overt schizophrenia is then an integrated function of numerous predisposing genes, environmental factors and their interactions. Gene-environment interactions were thought to be rare in psychiatry, but now clinical findings of measured GxE are emerging. The authors synthesize findings of studies implicating genes, cannabis use, brain injury, migration, obstetric complications as risk factor for the development of schizophrenia. Second, we summarize the emerging evidence about GxE in schizophrenia, we also describe strategies that may be used to further studies of GxE

key words: schizophrenia, genes-environment interaction

Wstęp

Zaburzenia psychiczne należą do tak zwanych chorób złożonych, które nie są dziedziczone zgodnie z prawami Mendla. Etiologia tych chorób wiąże się z interakcją czynników genetycznych (G) oraz środowiskowych (E). Dziedziczona jest predyspozycja do zachorowania, która ujawnia się po zadziałaniu niekorzystnych czynników środowiskowych [1–3].

Udział czynników genetycznych i środowiskowych w kształtowaniu fenotypu jest analizowany w kilku modelach badań. Badania bliźniąt są pierwszym modelem prac dotyczących wzajemnego oddziaływania tych czynników. Wyniki tych badań potwierdzają znaczenie zarówno czynników genetycznych, jak i środowiskowych w etiologii schizofrenii. Zgodność zachorowania na schizofrenię u bliźniąt monozygotycznych wynosi 48%, a u bliźniąt dizygotycznych — 18%. Badania bliźniąt odnoszą się do statystycznego opisu interakcji czynników genetycznych i środowiskowych GxE. Nie analizuje się biologicznego mechanizmu GxE [4].

Drugi model korelacji GxE dotyczy badań epigenetycznych, w których wskazuje się, że w przypadku wielu chorób, na przykład schizofrenii, patogenne środowisko może powodować zaburzenia ekspresji genów. Trzecim typem korelacji GxE są badania, które wskazują, że genotyp wpływa na prawdopodobieństwo ekspozycji na określone czynniki środowiskowe. Wykazano na przykład, że doświadczanie stresujących wydarzeń życiowych jest częściowo uwarunkowane genetycznie. W czwartym modelu badań GxE analizuje się związek fenotypu z interakcją określonego wariantu genu ze specyficznym czynnikiem środowiskowym [5, 6]. Farmakogenetyka jest przykładem tego typu badań. Skuteczność leku (lek rozumiany w tym przypadku jako czynnik środowiskowy) jest uzależniona od polimorficznych wariantów genów związanych z farmakologicznym mechanizmem działania leku. Przegląd piśmiennictwa dotyczącego farmakogenetyki leków przeciwdepresyjnych i neuroleptyków omówiono w pracy Hauser [7, 8].

Celem niniejszej pracy było przedstawienie badań dotyczących interakcji czynników genetycznych (G) i środowiskowych (E) związanych z ryzykiem zachorowania na schizofrenię.

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. med. Joanna Hauser
Pracownia Genetyki
Katedra Psychiatrii Uniwersytetu Medycznego
ul. Szpitalna 27/33, 60–572 Poznań
e-mail: jhauser@ump.edu.pl

Model dziedziczenia

Badania dotyczące rodzin, bliźniąt oraz badania adopcyjne wskazują na istotne znaczenie czynników genetycznych w patogenezie schizofrenii [9]. Przyjmuje się, że etiologia schizofrenii wiąże się z efektem działania wielu genów. Jest to model poligenowy, który zakłada interakcje i addytywne działanie wielu genów. Obecnie wskazuje się na dwa modele genetyczne schizofrenii: pierwszy model — „częsta choroba — częsty wariant genu” oraz drugi model — „częsta choroba — rzadki wariant genu” [10]. W pierwszym modelu zakłada się, że choroba jest uwarunkowana wieloma, często występującymi w populacji wariantami genu (polimorfizmy); każdy z nich ma niewielki wpływ na ryzyko choroby. Jeśli dana osoba odziedziczy wiele „wariantów ryzyka”, wówczas istnieje u niej genetyczna predyspozycja do zachorowania.

Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że efekt pojedynczych polimorfizmów genów w przypadku zaburzeń psychicznych jest niewielki iloraz szans [OR, *odds ratio*] ($OR < 2$). Grupa brytyjska przeprowadziła badania genetyczne, w których uczestniczyło 14 000 osób z diagnozą cukrzycy, choroby afektywnej dwubiegunowej, choroby wieńcowej, choroby reumatycznej i choroby Crohna. W badaniu asocjacyjnym obejmującym cały genom stwierdzono, że ryzyko zachorowania związane z efektem pojedynczych wariantów genów jest niewielkie — $OR = 1,2-1,5$ [11].

W modelu „częsta choroba — rzadki wariant genu” zakłada się, że różne, rzadkie mutacje genów, o dużym efekcie działania mogą się wiązać z patogenezą schizofrenii. Argumentem przemawiającym za tą koncepcją są obserwacje wskazujące na wzrost ryzyka zachorowania na schizofrenię u potomstwa starszych rodziców, co mogłoby przemawiać za udziałem nowych, *de novo* mutacji w patogenezie tej choroby. Z kolei spadek płodności osób chorych na schizofrenię mógłby prowadzić do eliminowania „starych” mutacji związanych ze schizofrenią [12, 13].

Craddock zauważa jednak, że w dotychczasowych badaniach dotyczących analizy sprzężeń nie znaleziono mutacji genu o dużym efekcie działania. Również w badaniach asocjacyjnych OR związane z pojedynczym polimorfizmem genu/haplotypem jest niewielkie, co wyklucza udział pojedynczych genów o dużym efekcie działania w patogenezie schizofrenii [14].

Wydaje się jednak, że najbardziej jest prawdopodobny model dziedziczenia schizofrenii, w którym ryzyko zachorowania wiąże się z wariantami genów występującymi zarówno często, jak i rzadko w populacji. Przykładem podobnych zależności mogą być badania dotyczące genetycznego podłoża choroby Alzheim-

ra. Choroba ta o późnym początku wiąże się z dość często występującym polimorfizmem *APOE* (gen kodujący apolipoproteinę E), natomiast za postać choroby o wczesnym początku odpowiadają rzadkie mutacje w genie kodującym białko prekursora amyloidu (APP), czyli presenilinę 1 i 2 (PS1 i PS2) [15].

Należy podkreślić, że mimo znacznego postępu w badaniach genetyki molekularnej, predykcja dotycząca ryzyka zachorowania na schizofrenię nie jest możliwa na podstawie analizy genotypu.

Czynniki środowiskowe

Obecnie jest znanych wiele czynników środowiskowych zwiększających ryzyko zachorowania na niektóre choroby somatyczne. Wskazuje się na przykład na palenie tytoniu, które wiąże się z 4,5-krotnie zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka płuc, 2,9-krotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego oraz choroby wieńcowej.

W badaniach bliźniąt monozygotycznych wykazano, że zgodność zachorowania na chorobę wieńcową wynosi 40%, co potwierdza udział czynników genetycznych w etiologii tej choroby. Natomiast palenie tytoniu jest w tym przypadku czynnikiem środowiskowym, znacząco zwiększającym ryzyko zachorowania [16–18].

Środowiskowe czynniki ryzyka zachorowania na schizofrenię

Badania epidemiologiczne, których celem jest określenie czynników ryzyka zachorowania na schizofrenię, są trudne do przeprowadzenia ze względów metodologicznych. Po pierwsze, wskazuje się, że różne czynniki środowiskowe mogą zwiększać ryzyko zachorowania na tę chorobę, po drugie, częstość zachorowania na schizofrenię, oceniana w skali roku, jest stosunkowo niewielka — 1/1000/rok [19].

Urazy głowy

Już w 1919 roku Kraepelin zauważył, że urazy głowy w okresie dzieciństwa mogą być związane z ryzykiem zachorowania na schizofrenię [20]. W badaniu Malaspina i wsp. (2001) wykazano, że ryzyko urazów głowy u chorych na schizofrenię jest 3-krotnie większe niż w grupie kontrolnej. Opisano także częstsze wypadki urazów głowy u krewnych chorych na schizofrenię [21].

Przypuszcza się, że urazy głowy u chorych na schizofrenię i ich krewnych mogą mieć związek z genetycznie uwarunkowanymi zaburzeniami uwagi. Wyniki wielu badań neuropsychologicznych potwierdzają występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u cho-

rych na schizofrenię i ich krewnych [22]. Można zatem przypuszczać, że różne warianty genów, związanych z neurobiologią funkcji poznawczych, mogą zwiększać ryzyko ekspozycji na urazy głowy. Uraz głowy może być z kolei czynnikiem uszkodzającym mózg, zwiększając tym samym ryzyko zachorowania na schizofrenię.

Kannabinole

Wyniki badań populacyjnych wskazują na związek między stosowaniem kannabinoli a ryzykiem zachorowania na schizofrenię. W metaanalizie opublikowanych prac prospektywnych, obejmującej kilka tysięcy osób, stwierdzono, że stosowanie kannabinoli w okresie przedchorobowym 2-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię [23].

Nie wiadomo jednak, jaki jest związek przyczynowy między stosowaniem kannabinoli a schizofrenią. Zakłada się, że występowanie objawów prodromalnych schizofrenii może być pierwotną przyczyną sięgania po haszysz, marihuanę, jest formą „samoleczenia” dyskretnych zaburzeń psychopatologicznych. Zależność tę potwierdzili Henequet i wsp. w kilkuletnim badaniu prospektywnym [24]. Natomiast w badaniu populacyjnym, przeprowadzonym w Nowej Zelandii, opisano związek między używaniem marihuany, haszyszu w wieku 15 lat a wystąpieniem objawów schizofrenii w wieku 26 lat. Stosowanie kannabinoli w wieku młodzieńczym aż 4-krotnie zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię. Nawet po wykluczeniu z badanej grupy osób „ryzyka” potwierdzono związek między zachorowaniem na schizofrenię a wcześniejszym stosowaniem kannabinoli [25]. Badania te wskazują zatem, że używanie kannabinoli jest czynnikiem ryzyka zachorowania na schizofrenię i nie wiąże się wyłącznie z „leczeniem” objawów prodromalnych tej choroby.

Emigracja

Odegaard już w 1932 roku zauważył, że ryzyko zachorowania na schizofrenię jest dwa razy większe u emigrantów z Norwegii w porównaniu z rodowitymi Amerykanami [26]. W latach 70. XX wieku zaczęły się ukazywać prace dotyczące oceny ryzyka zachorowania na schizofrenię u emigrantów. Najwięcej tego typu badań populacyjnych obejmujących emigrantów z Afryki prowadzono w Wielkiej Brytanii, Holandii oraz Danii. W 2005 roku opublikowano metaanalizę tych badań, w której uwzględniono prace obejmujące pierwsze i drugie pokolenie emigrantów. Relatywne ryzyko zachorowania na schizofrenię w grupie emigrantów wynosiło 2,9. Autorzy metaanalizy podkre-

ślają, że wiele czynników może wpływać na wyniki badań dotyczących grupy emigrantów. W szczególności wskazują, że diagnoza schizofrenii mogła być stawiana zbyt często w związku z problemami językowymi, utrudniającymi kontakt z emigrantami [27, 28]. Przedstawiono wiele hipotez dotyczących związku między emigracją a ryzykiem zachorowania na schizofrenię. Wskazuje się na przykład, że układ immunologiczny emigrantów może być „nieprzystosowany” do wirusów neurotrofowych występujących w Europie [29, 30]. Istotne znaczenie może mieć także ekspozycja w okresie prenatalnym na pasożyty, które występują rzadko w Afryce, takie jak *Toxoplasmosis gondii* [31]. Są to zatem czynniki mogące mieć negatywny wpływ na rozwój mózgu. Obecnie uważa się, że nieprawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego jest jednym z czynników zwiększających ryzyko zachorowania na schizofrenię, co opisano w neurorozwojowej koncepcji schizofrenii [32].

Wykazano także, że problemy społeczne mogą mieć znaczący wpływ na ryzyko zachorowania na schizofrenię, co dotyczy zwłaszcza emigrantów o czarnym kolorze skóry. Relatywne ryzyko w tej grupie badanych wynosiło aż 4,8 [33]. Osoby o czarnym kolorze skóry są często dyskryminowane w lokalnych społecznościach europejskich. Doświadczenie dyskryminacji społecznej i związany z tym stres mogą się przyczyniać do powstawania różnych zaburzeń psychicznych. Badania holenderskie wskazują, że dyskryminacja społeczna jest czynnikiem ryzyka wystąpienia psychozy u osób zdrowych [34, 35].

Urbanizacja

Wyniki wielu badań wskazują na wpływ miejsca zamieszkania w dużych aglomeracjach miejskich na ryzyko zachorowania na schizofrenię. Przypuszcza się, że może się wiązać z wpływem czynników toksycznych (zanieczyszczenie środowiska), diety, infekcji oraz stresu.

W badaniu Pedersena i Mortensen wykazano, że szczególnie niekorzystne jest zamieszkiwanie w dużych aglomeracjach miejskich do 15. roku życia. Wykazano także, że ryzyko zachorowania na schizofrenię jest mniejsze u osób, które przeprowadziły się do środowiska o mniejszym stopniu urbanizacji. Stwierdzono ponadto, że ryzyko zachorowania na schizofrenię jest większe (OR 1,76) u osób obciążonych schizofrenią, żyjących w dużym mieście w porównaniu z osobami mieszkającymi na wsi. Wyniki badań wskazują, że zamieszkiwanie w środowisku zurbanizowanym zwiększa 1,5-krotnie ryzyko zachorowania na schizofrenię [36].

Powikłania w okresie perinatalnym

Zgodnie z neurorozwojową koncepcją zakłada się, że ryzyko zachorowania na schizofrenię wiąże się z procesami zaburzającymi prawidłowy rozwój mózgu w okresie płodowym, okołourodzeniowym i po urodzeniu [37].

Do czynników ryzyka zachorowania na schizofrenię, występujących w okresie perinatalnym, zalicza się na przykład zakażenie bakteryjne i wirusowe w okresie ciąży, cukrzycę, krwawienia w okresie ciąży, konflikt serologiczny, niską masę urodzeniową oraz powikłania okołoporodowe, jak poród przedwczesny [38].

Wskazuje się na istotną rolę niedotlenienia mózgu w okresie perinatalnym. Poza bezpośrednim, uszkadzającym wpływem niedotlenienia na ośrodkowy układ nerwowy, niedotlenienie mózgu wpływa także na ekspresję wielu genów związanych z rozwojem mózgu [39].

Metaanaliza badań dotyczących ryzyka wystąpienia schizofrenii w związku z powikłaniami położniczymi wskazuje, że $OR = 2$ [40].

W podsumowaniu badań dotyczących czynników środowiskowych, zwiększających ryzyko zachorowania na schizofrenię, należy podkreślić, że wiele z nich nie jest specyficznie związanych ze schizofrenią. Wskazuje się, na przykład, że emigracja i urbanizacja wiążą się także z ryzykiem zachorowania na depresję, urazy głowy — z ryzykiem zachorowania na chorobę Alzheimera, natomiast powikłania położnicze — z ryzykiem zachorowania na anoreksję i zaburzenia afektywne [41–44].

Interakcja gen/środowisko

W przypadku chorób somatycznych prowadzi się na wielką skalę badania analizujące związek choroby z interakcją między polimorfizmami poszczególnych genów a czynnikami środowiskowymi. Przykładem może być choroba wieńcowa, gdzie wykazano, że ryzyko wystąpienia zaburzeń gospodarki lipidowej przy stosowaniu diety bogatotłuszczowej jest zależne od polimorficznych wariantów genu *hepatic lipase* [45]. W badaniach dotyczących choroby Alzheimera okazało się, że u osób, które przebyły uraz głowy, ryzyko rozwinięcia choroby zależy od polimorfizmu genu kodującego apolipoproteinę (*APOE*) [46].

Dotychczas w niewielu pracach analizowano interakcję GxE w zaburzeniach psychicznych. Przykładem tego typu poszukiwań są badania dotyczące związku genu układu dopaminergicznego z ryzykiem zachorowania na schizofrenię u osób stosujących kannabinole. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że używanie ich zwiększa ryzyko zachorowania na schizofrenię.

Jaki jest zatem biologiczny mechanizm tłumaczący związek między stosowaniem kannabinoli a ryzykiem

schizofrenii? Wskazuje się, że wystąpienie psychozy może być w tym przypadku uwarunkowane wpływem kannabinoli na układ dopaminergiczny [47]. D'Souza i wsp. stwierdzili, że u chorych na schizofrenię częściej obserwuje się objawy psychotyczne po podaniu kannabinoli niż u osób zdrowych [48].

McGuire i wsp. wykazali, że u krewnych probanda lezonego z rozpoznaniem psychozy związanej z używaniem kannabinoli ryzyko schizofrenii jest 10-krotnie większe niż u chorych z negatywnym wywiadem dotyczącym stosowania kannabinoli [49]. Badania te potwierdzają znaczenie czynników genetycznych w ryzyku wystąpienia psychozy schizofrenicznej po stosowaniu kannabinoli.

Caspi i wsp. [50] analizowali związek genu kodującego katechol-O-metyltransferazę (*COMT*) z ryzykiem zachorowania na schizofrenię/zaburzenie ze spektrum schizofrenii u osób palących marihuanę, haszysz. *COMT* jest enzymem inaktywującym aminy katecholowe. Wyniki wielu badań potwierdzają znaczenie układu dopaminergicznego w patogenezie schizofrenii oraz w mechanizmie działania kannabinoli, co uzasadnia wybór tego genu kandydującego [51, 52].

Caspi i wsp. badali czynnościowy polimorfizm *COMT* — Val108(158)Met. Tranzycja G/A w kodonie 108(158) w eksonie 4. genu prowadzi w białku do substytucji waliny metioniną. Ten polimorfizm wiąże się z aktywnością enzymatyczną *COMT*. Termolabilny wariant białka zawierający metioninę jest 3–4 razy mniej aktywny od termostabilnego wariantu z waliną [53].

W pracy Caspi i wsp. przyjęto założenie, że polimorfizm genu *COMT* może mieć wpływ na ryzyko wystąpienia psychozy u osób nadużywających kannabinoli w okresie wczesnej adolescencji (13 lat). Analiza interakcji GxE wykazała, że u 13% osób z genotypem Val/Val, używających kannabinoli w okresie wczesnej adolescencji, wystąpiła psychoza w wieku 26 lat. Natomiast tylko u 5,5% osób z genotypem Met/Met obserwowano psychozę w wieku 26 lat — osoby te używały kannabinoli w okresie adolescencji. Ryzyko zachorowania na schizofrenię u osób nadużywających kannabinole w okresie adolescencji wiąże się z polimorfizmem genu *COMT*. Genotyp Val/Val zwiększał 10-krotnie ryzyko zachorowania na schizofrenię w przypadku używania kannabinoli w okresie młodzieńczym [50].

Wyniki tych badań wskazują, że u osób z genotypem (Val/Val) związanym z większą aktywnością enzymu *COMT* istnieje ryzyko zachorowania na schizofrenię w przypadku stosowania kannabinoli w okresie adolescencji.

Interpretując wyniki tych badań, można się odwołać do badań eksperymentalnych wskazujących, że allel

Val wiąże się z mniejszą aktywnością dopaminergiczną, zwłaszcza w korze przedczołowej (PFC, *prefrontal cortex*) [54]. Aktywność dopaminergiczna w PFC wiąże się z patofizjologią procesów poznawczych. Egan i wsp. stwierdzili, że zaburzenia funkcji poznawczych (oceniane w teście *Wisconsin Card Sorting Test*) mają związek z allelem Val genu *COMT* [55].

Kapur uważa, że w schizofrenii objawy psychozy są związane z nadczynnością dopaminergiczną w układzie limbicznym, natomiast objawy negatywne — z niedoczynnością układu dopaminergicznego w korze przedczołowej. Obniżonej aktywności dopaminergicznej w PFC towarzyszy zwiększona aktywność układu dopaminergicznego w układzie limbicznym, co prowadzi do deficytów poznawczych i psychozy [56].

Wyniki wielu badań potwierdzają wpływ kannabinoli na układ dopaminergiczny. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że chroniczne stosowanie kannabinoli powoduje zmniejszoną aktywność układu dopaminergicznego w PFC [57]. Również w badaniach neuropsychologicznych potwierdzono wpływ kannabinoli na zaburzenia funkcji poznawczych związanych z PFC [58]. Stwierdzono ponadto, że neurotoksyczne działanie marihuany dotyczyło zwłaszcza osób sięgających po marihuanę w okresie adolescencji, czyli w okresie rozwoju ośrodkowego układu nerwowego [59].

Podsumowując badania Caspi i wsp., można zatem stwierdzić, że używanie kanabinoli w okresie adolescencji zwiększa ryzyko wystąpienia psychozy schizofrenicznej u osób z genetyczną predyspozycją (Val/Val) [50]. W chorobach somatycznych możliwe jest badanie związku między biologicznymi markerami choroby (np. stężenie cholesterolu) a czynnikami genetycznymi i środowiskowymi. W psychiatrii interesująca wydaje się analiza GxE przy uwzględnieniu tak zwanych endofenotypów, czyli dziedzicznych markerów choroby (neurofizjologicznych, endokrynologicznych, neuropsychologicznych) [60].

Grupa naukowców z Londynu opisała interakcję GxE z psychopatologią. Przyjęto założenie, że funkcjonalny polimorfizm genu kodującego transporter serotoniny (5HTTLPR) ma związek z ryzykiem wystąpienia depresji po stresujących wydarzeniach życiowych. Przy wyborze genu kierowano się wynikami badań eksperymentalnych, w których stwierdzono, po pierwsze, że, polimorfizm 5HTTLPR ma znaczenie funkcjonalne, genotyp l/l jest związany z większą aktywnością transkrypcyjną genu niż genotyp s/s [61]. Po drugie, w badaniu neuroobrazowania mózgu stwierdzono, że osoby o genotypie s/s charakteryzowały się większym pobudzeniem struktur mózgu związanych z lękiem (j. migdałowate) przy ekspozycji na

widok przerażających twarzy w porównaniu z osobami o genotypie l/l [62].

Caspi i wsp. potwierdzili przyjętą hipotezę. Wykazali, że u osób o genotypie s/s częściej obserwowano depresję po stresujących wydarzeniach życiowych niż u osób o genotypie l/l [63]. W tym modelu interakcji GxE oceniano wpływ genotypu (5HTTLPR) na patogeneczne bodźce środowiskowe (stresujące wydarzenia życiowe). W pracy uwzględniono także endofenotyp (tj. reaktywność j. migdałowatego) oceniany w badaniu neuroobrazowania mózgu.

Przyszłość badań GxE

Najlepszym modelem badań GxE są niewątpliwie badania populacyjne. W modelu tym można analizować zróżnicowanie genetyczne, a także ekspozycję na różne czynniki środowiskowe. Badanie to powinno być wieloletnim badaniem prospektywnym.

Analiza obejmowałaby porównanie czterech grup:

- pierwsza grupa to osoby, u których nie występuje „gen ryzyka” i nie było ekspozycji na patogenny czynnik środowiskowy;
- druga grupa obejmowałaby osoby, które mają „gen ryzyka”, nie było ekspozycji na patogenny czynnik środowiskowy;
- trzecia grupa to osoby ekspozowane na środowiskowy czynnik ryzyka, natomiast nie mają „genu ryzyka”;
- czwarta grupa dotyczyłaby osób z „genem ryzyka”, narażonych na kontakt z niekorzystnymi czynnikami środowiskowymi.

Taki model badań epidemiologicznych pozwoliłby na ocenę związku genetycznych i środowiskowych czynników ryzyka z przebiegiem choroby. Badania te jednak wymagają znacznych nakładów finansowych. Zaleca się zatem strategię klasycznych badań asocjacyjnych z jednoczesnym uwzględnieniem środowiskowych czynników ryzyka. Uwzględnienie modelu GxE w badaniach asocjacyjnych może mieć istotne znaczenie. W tym modelu można zakładać, że genotyp wiąże się z chorobą tylko w sytuacji ekspozycji na określony patogen środowiskowy. Należy zauważyć, że nieuwzględnienie tej zależności może doprowadzić do fałszywie negatywnych wyników badań asocjacyjnych [64]. Można zakładać, że na przykład tylko pewna część badanych pacjentów była narażona na ekspozycję na środowiskowy czynnik „ryzyka” związany z genotypem „ryzyka” i tylko w tej grupie asocjacja może być potwierdzona. Jeśli w badanej grupie większość chorych nie była ekspozowana na patogenny czynnik środowiskowy, to wówczas stwierdzenie asocjacji genotypowej w całej badanej grupie jest niemożliwe.

To może między innymi tłumaczyć sprzeczne wyniki genetycznych badań asocjacyjnych [65–66].

W opinii publicznej dotyczącej znaczenia genów w etiologii zaburzeń psychicznych niestety dominuje pogląd bardzo uproszczony, deterministyczny. Determinizm genetyczny polega na przekonaniu, że „geny mają większe niż środowisko znaczenie w kształto-

waniu zachowania człowieka (...) prowadzi to do przekonania, że znając genetyczny profil osoby, można przewidywać jej przyszłość” [67]. Determinizm genetyczny stał się ostatnio zjawiskiem endemicznym w mediach. Pisze się „gen schizofrenii”, „gen anoreksji” — jest to niedopuszczalne uproszczenie opisu modelu dziedziczenia chorób psychicznych.

Streszczenie

Celem niniejszej pracy było podsumowanie badań dotyczących interakcji czynników genetycznych i środowiskowych (GxE) w schizofrenii. Badania rodzin i bliźniąt wskazują, że czynniki genetyczne nie tłumaczą w pełni podatności na zachorowanie na schizofrenię, dlatego uważa się, że także czynniki środowiskowe mają istotne znaczenie. Ryzyko zachorowania na schizofrenię wiąże się z wieloma genami, czynnikami środowiskowymi i ich interakcją. Przez wiele lat uważano, że w psychiatrii interakcja czynników genetycznych i środowiskowych występuje rzadko, obecnie coraz więcej badań klinicznych dotyczy GxE. W niniejszej pracy podsumowano badania dotyczące znaczenia genów, kannabinoli, imigracji, powikłań perinatalnych w predyspozycji do zachorowania na schizofrenię. Przedstawiono badania wskazujące na znaczenie GxE w schizofrenii, a także omówiono strategię dalszych badań dotyczących GxE.

słowa kluczowe: schizofrenia, interakcja czynników genetycznych i środowiskowych

PIŚMIENICTWO

- Moffitt T.E. The new look of behavioral genetics in developmental psychopathology. *Psychological. Bull.* 2005; 131: 533–554.
- Rutter M., Silberg J.L. Gene-environment interplay in relation to emotional and behavioral disturbances. *Ann. Rev. Psychology* 2002; 53: 463–490.
- Tienari P., Wynne L., Sorri A. i wsp. Genotype-environment interaction in schizophrenia spectrum disorder. *Br. J. Psychiatry* 2004; 184: 216–222.
- Kendler K.S. “A gene for...” The nature of gene action in psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 1243–1252.
- Silberg J., Eaves L. Analysing the contributions of genes and parent-child interaction to childhood behavioral emotional problems: A model for the children of twins. *Psychol. Med.* 2004; 34: 347–356.
- Moffitt T., Caspi A., Rutter M. Measured gene-environment interactions in psychopathology. *Perspective on Psychological Science* 2006; 1: 5–26.
- Hauser J., Leszczyńska-Rodziewicz A. Farmakogenetyka depresji. *Wiadomości Psychiatryczne* 2004; 8 (4): 301–307.
- Hauser J., Leszczyńska-Rodziewicz A. Farmakogenetyka leków przeciwpsychotycznych. *Psychiatria* 2004; 1 (2): 81–89.
- McGuffin P., Owen M.J., Gottesman I.I. *Psychiatric genetics and genomics*. Oxford University Press UK, 2002.
- Owen M.J., Craddock N., O'Donovan M.C. Schizophrenia: genes at last? *Trends. Genet.* 2005; 21: 518–525.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007; 447: 662–678.
- McClellan J., Susser E., King M. Schizophrenia: a common disease caused by multiple rare alleles. *Br. J. Psychiatry* 2007; 190: 194–199.
- Sipos A., Rasmussen F., Harrison G. i wsp. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ* 2004; 7483: 1070–1078.
- Craddock N., O'Donovan M., Owen M. Phenotypic and genetic complexity of psychosis. *Br. J. Psychiatry* 2007; 190: 200–203.
- Bird T. Genetic factors in Alzheimer disease. *New England J. Medicine* 2005; 352: 862–864.
- Sobue T., Yamamoto S., Hara M., Sasazuki S., Sasaki S. Cigarette smoking and subsequent risk for lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women. *Int. J. Cancer* 2002; 99: 245–251.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
- Scheuner M.T. Genetic predisposition to coronary artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.* 2001; 16: 251–260.
- Weiser M., Davidson M., Noy S. Comments on risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2005; 79: 15–21.
- Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. 1919 (trans. Barclay) Edynburg. E & S Livingstone.
- Malaspina D., Goetz R., Friedman J. i wsp. Traumatic brain injury and schizophrenia in members of schizophrenia and bipolar pedigrees. *Am. J. Psychiatry* 2001; 158: 440–446.
- Cannon T.D., Huttunen M.O., Lonqvist J. The inheritance of neuropsychological dysfunction in twins discordant for schizophrenia. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67: 369–382.
- Henequet C., Murray R., Linszen D., van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophrenia Bull.* 2005; 31 (3): 608–612.
- Henequet C., Krabbendam L., Spauwen J. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition to psychosis, and psychotic symptoms in young people. *Br. Med. J.* 2005; 330 (7481): 11.
- Arsenault L., Cannon M., Poulton R. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 2004; 184: 110–117.
- Odegaard O. Emigration and insanity. *Acta Psychiatr. Neurol. Scan.* 1932; 4 (supl.): 1–26.
- Cantor-Graae E., Pedersen C.B. Risk of schizophrenia in second generation immigrants: a Danish population — based cohort study. *Psychol. Med.* 2007; 4: 485–494.
- Harrison G., Amin S., Singh S., Croudance T., Jones P. Outcome of psychosis in people of African-Caribbean family origin. *Br. J. Psychiatry* 1999; 175: 43–49.

29. Selten J.P., Slaets J.P., Kahn R. Prenatal exposure to influenza and schizophrenia in Surinamse and Dutch Antillean Immigrants to Netherlands. *Schizophr. Res.* 1998; 30: 101–103.
30. Selten J.P., Veen N., Feller W., Bloom J.D., Kahn R. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to Netherlands. *Br. J. Psychiatry* 2003; 178: 367–372.
31. Ylkonen R.H., Bachman S., Rousalanowa I. i wsp. Antibodies to *Toxoplasma gondii* in individuals with first episode schizophrenia. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32: 842–844.
32. Weinberger D.R. The biological basis of schizophrenia : new directions. *J. Clin. Psychiatry* 1997; 58: 22–27.
33. Cantor-Graae E., Selten J. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am. J. Psychiatry* 2005; 162: 12–24.
34. van Os J., McGuffin P. Can the social environment cause schizophrenia? *Br. J. Psychiatry* 2003; 182: 291–292.
35. Janssen I., Hanssen M., Bak M. i wsp. Discrimination and delusional ideation. *Br. J. Psychiatry* 2003; 182: 71–76.
36. Pedersen C., Mortensen P. Are the cause(s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals? *Am. J. Epidemiology* 2006; 163: 971–978.
37. Cannon T.D. On the nature and mechanisms of obstetric influences in schizophrenia. *Int. Rev. Psychiatry Special Issues, Schizophrenia* 1997; 9: 387–397.
38. Buka S.L., Tsuang M.T., Torrey E.F., Kelbanhoff M.A., Bernstein D., Yolken R.H. Maternal infections and subsequent psychosis among offspring. *Arch. Gen Psychiatry* 2001; 58: 1023–1027.
39. Cannon T.D., van Erp T.G., Rosso I.M. Fetal hypoxia and structural brain abnormalities in schizophrenic patients, their siblings and controls. *Arch. Gen Psychiatry* 2002; 59: 346–353.
40. Canon M., Jones P.B., Murray R.M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* 2002; 159: 1080–1092.
41. Mortimer J.A., Van Duijn C.M., Chandra V. i wsp. Head trauma as a risk factor for Alzheimer's disease a collaborative re-analysis of case-control studies. *Int. J. Epidemiol.* 1991; 20: 28–35.
42. Verdoux H. Perinatal risk factors for schizophrenia : how specific are they? *Curr. Psychiatry* 2004; 6: 162–167.
43. Sundquist K., Frank K., Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression- follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden. *Br. J. Psychiatry* 2004; 184: 293–298.
44. Fenta H., Hyman I., Noh S. Determinants of depression among Ethiopian immigrants and refugees in Toronto. *J. Nerv. Ment. Dis.* 2004; 192: 363–372.
45. Orvados J.M., Corella D., Demissie S. i wsp. Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promotor on high-density lipoprotein metabolism. Evidence of a strong effect in the gene-nutrient interaction in Framingham study. *Circulation* 2002; 106: 2315–2331.
46. Mayeux R.M., Ottman R.P., Maestre G.M., Nagi C.B., Tang M., Ginsberg H. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 55–57.
47. DiChiara G., Imperato A. Drugs abused by human preferentially increase synaptic dopamine concentration in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1988; 85: 5274–5278.
48. D'Souza D.C., Perry E., McDougall L. The psychomimetic effect of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1558–1575.
49. McGuire P.K., Jones P., Harvey I. Morbid risk of schizophrenia for relatives of patients with cannabis associated psychosis. *Schizophrenia Res.* 1995; 15: 277–281.
50. Caspi A., Moffitt T., Cannon M. i wsp. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism of COMT gene: longitudinal evidence of a gene-environment interaction. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 1117–1127.
51. Karayiorgou M., Morris M.A., Morrow B. Schizophrenia susceptibility associated with deletion on chromosome 22q. *PNAS USA* 1996; 92: 7612–7616.
52. Lynskey M.T., Heath A.C., Bucholtz K.K. Escalation of drug use in early onset cannabis users vs co-twins controls. *J. Am. Med. Assoc.* 2003; 289: 427–433.
53. Lachman H.M., Papolos D.F., Saito T. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential to psychiatric disorders *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243–250.
54. Gogos J.A., Morgan M., Luine V. Catechol-o-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually — dimorphic changes in catecholamine levels and behaviour. *PNAS USA* 1998; 95: 9991–9996.
55. Egan M.F., Goldberg T.E., Kolachana B.S. Effect of COMT val 1008/158 genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia *PNAS* 2001; 98: 6917–6922.
56. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology and pharmacology of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 2003; 160: 13–23.
57. Verrico C.T., Jentsch D., Roth R.H. Persistent and anatomically selective reduction in prefrontal cortical dopamine metabolism after repeated cannabinoid administration to rats. *Synapse* 2003; 49: 61–66.
58. Lundqvist T., Jonsson S., Warkentin S. Frontal lobe dysfunction in long term cannabis users. *Neurotoxicol. Teratol.* 2001; 23: 437–443.
59. Wilson W., Matthew R., Turkington T. Brain morphological changes and early marijuana use: a magnetic resonance and positron emission tomography study. *J. Addict. Dis.* 2000; 19: 1–22.
60. Gottesman I.J., Gould T.J. The endophenotype concept in psychiatry: Etymology and strategy intensions. *Am. J. Psychiatry* 2003; 4: 636–645.
61. Greenberg B.D., Tolliver T.J., Huang S.J., Bengel D., Murphy D.L. Genetic variation in the serotonin transporter promotor region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 88: 83–87.
62. Hariri A.R., Matty V.S., Tessitore A. i wsp. Serotonin transporter genetic variation and the response to human amygdale *Science* 2002; 297: 400–4004.
63. Caspi A., Sugden K., Moffitt T. i wsp. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5HTT gene. *Science* 2003; 301: 386–389.
64. Hunter D.J. Gene-environment interaction in human diseases. *Nature Reviews Genetics* 2005; 6: 287–298.
65. Moffitt T., Caspi A., Rutter M. Strategy for investigating interaction between measured genes and measured environments. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62: 473–481.
66. Howes O.D., McDonald C., Cannon M., Arseneault L., Boydell J., Murray R.M. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int. J. Neuropsychoph.* 2004; suppl. (1): S7–13.
67. Sankar P. Genetics privacy. *Ann. Rev. Medicine* 2004; 54: 393–407.